ANNEXE

RÉSUMÉS MODIFIES DES CARACTÉRISTIQUES

DU PRODUIT

(les modifications sont indiquées en italique et en gras)

1.DENOMINATION

AMARYL®

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Pour un comprimé :

AMARYL® 1 mg

glimépiride..... 1,000 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMARYL® est indiqué dans le diabète sucré non-insulino-dépendant (de type II), lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La base d'un traitement efficace du diabète est un bon régime alimentaire, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers.

Des effets négatifs, causés par le non respect du régime ne peuvent être compensés par la prise de comprimés ou d'insuline.

La posologie est basée sur le résultat du bilan métabolique (glycémie et glycosurie).

La dose initiale est de 1 mg de glimépiride par jour.

En cas de bon équilibre, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien.

En cas d'équilibre non satisfaisant, le dosage doit être augmenté en fonction de la situation métabolique à 2, 3 ou 4 mg de glimépiride par jour, par paliers successifs, avec un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Un dosage supérieur à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels. La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.

En règle générale, une prise unique quotidienne d'AMARYL® suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit déjeuner substantiel, ou- si le patient ne prend pas de petit déjeuner- immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.

L'oubli d'une dose ne doit jamais être corrigé par la prise ultérieure d'une plus forte dose.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un peu de liquide.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique avec un comprimé d'AMARYL® 1 mg, ceci suggère que l'équilibre par le régime seul peut être envisagé chez ce patient.

L'amélioration du contrôle du diabète étant associé à une plus grande sensibilité à l'insuline, les besoins en AMARYL® peuvent diminuer au cours du traitement.

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie, il faut alors envisager une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par AMARYL® .

Une modification de la posologie doit être également envisagée dans les cas suivants:

- variation du poids du patient

- modification du style de vie du patient

- apparition d'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® :

Le relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® peut généralement être envisagé.

Pour le passage à AMARYL® , le dosage et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte.

Dans certains cas, particulièrement avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une fenêtre thérapeutique de quelques jours afin d'éviter l'addition des effets des deux produits, qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

Lorsque AMARYL® doit prendre le relais d'un autre antidiabétique oral, il est recommandé de suivre la même procédure que pour l'instauration du traitement, c'est-à-dire de commencer par une posologie de 1 mg/jour, et d'augmenter la posologie par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.

Relais de l'insuline par AMARYL® :

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type II équilibrés précédemment par l'insuline, un relais par AMARYL® peut être indiqué.

Ce relais doit être généralement réalisé en milieu hospitalier.

4.3. Contre-indications

AMARYL® ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Diabète-insulino-dépendant (de type I)
- Coma diabétique
- Acido-cétose
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline
- Hypersensibilité connue au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou aux autres substances présentes dans le comprimé
- Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

AMARYL® doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, ou plus particulièrement de saut de repas, le traitement par AMARYL® peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont par exemple : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, somnolence et perte de connaissance jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être présents, comme : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'une crise sévère d'hypoglycémie peut simuler un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent presque toujours par l'utilisation d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, en dépit de contre-mesures initialement efficaces, l'hypoglycémie peut réapparaître.

En cas d'hypoglycémie sévère, ou sur une période prolongée, contrôlée temporairement par les quantités usuelles de sucre, un traitement médical immédiat et parfois une hospitalisation s'imposent.

Facteurs favorisant l'hypoglycémie :

- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer
- Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou période de jeûne
- Modification du régime
- Déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone
- Consommation d'alcool, particulièrement combinée à l'absence de repas
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique sévère
- Surdosage en AMARYL®
- Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains désordres des fonctions thyroïdiennes et dans les insuffisances hypophysaire ou surrénalienne)
- Administration concomitante de certains autres médicaments (cf. Interactions).

Le traitement par AMARYL® nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, la détermination du taux d'hémoglobine A1 est recommandée, et si possible de la fructosamine.

Un contrôle sanguin régulier (particulièrement leucocytes et thrombocytes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par AMARYL® .

Dans des situations de stress (par exemple accident, opérations graves, infections avec fièvre etc...) un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'AMARYL® chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée d'AMARYL® avec certains autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non désirée de l'effet du glimépiride.

Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Basées sur l'expérience avec AMARYL® et d'autres sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées.

- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment dans les cas suivants :
  - Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone
  - Insuline et antidiabétiques oraux
  - Metformine
  - Salicylés et acide para-amino salicylique
  - Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles
  - Chloramphénicol
  - Anticoagulants coumariniques
  - Fenfluramine
  - Fibrates

- Inhibiteurs de l’enzyme de conversion
- Fluoxétine
- Allopurinol
- Sympatholytiques
- Cyclo-, tro et iphosphamides
- Sulphinpyrazone
- Certains sulfamides à longue action
- Tétracyclines
- IMAO
- Antibiotiques de la famille des quinolones
- Probénécide
- Miconazole
- Pentoxifylline (forte dose par voie parentérale)
- Tritoqualine

◆ Diminution de l’effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment par les médicaments suivants :

- Oestrogènes et progestatifs
- Salidiurétiques et diurétiques thiazidiques
- Thyréomimétiques, glucocorticoïdes
- Dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine
- Adrénaline et sympathicomimétiques
- Acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l’acide nicotinique
- Laxatifs (usage à long terme)
- Phénytoïne, diazoxide
- Glucagon, barbituriques et rifampicine

- Acétazolamide

- Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

  - Bêta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus ces associationspeuvent masquer les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie

  - Anti-H2

  - L'alcool en aigu ou de façon chronique peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

- Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

AMARYL® est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, d'autant plus que le diabète chez la femme enceinte relève le plus souvent de l'insulinothérapie pendant toute la durée de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Des études de toxicité montrent une embryotoxicité, une tératogénicité ainsi qu'une toxicité au cours du développement.

Tous ces effets toxiques sur la reproduction sont probablement dus aux effets pharmacologiques à très forte dose et ne sont pas spécifiques de la substance.

Allaitement :

Les sulfonylurées comme le glimépiride passent dans le lait maternel de telle sorte que l'allaitement est contre-indiqué.

4.7. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Avant l'obtention d'un contrôle optimal, par exemple lors de changement d'un antidiabétique à un autre, ou si les comprimés n'ont pas été pris régulièrement, la vigilance et le temps de réaction peuvent être altérés à tel point que le patient ne peut conduire sans risque un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Basés sur l'expérience avec AMARYL® et les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants doivent être mentionnés :

- Hypoglycémie :

  Dans de rares cas, des réactions hypoglycémiques ont été observées après administration d'AMARYL® . Ces réactions surviennent principalement de façon directe, peuvent être sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. Les circonstances d'apparition de telles réactions dépendent, comme pour tout traitement médicamenteux du diabète, de facteurs individuels tels que les habitudes alimentaires et la posologie (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

- Effets ophtalmologiques :

  Les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles transitoires de la vision.

- Troubles digestifs :

  Des nausées, vomissements, diarrhée, sensation de pesanteur ou de plénitude gastrique, douleurs abdominales sont rarement observés et conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement.

  Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours du traitement avec les sulfonylurées, ainsi qu'une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une cholestase avec ictère et d'une hépatite. Les symptômes disparaissent généralement après arrêt du traitement mais une hépatite sévère peut engendrer une insuffisance hépatique.

- Allergies :

  Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire ou éruptions cutanées) peuvent parfois survenir. Dans des cas isolés, de légères réactions peuvent évoluer vers des réactions graves, avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

  Dans de rares cas, une hypersensibilité à la lumière peut apparaître.

  Une vascularite allergique est possible dans des cas isolés.

  Une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et dérivés est possible.

- Atteintes hématologiques :

Les modifications sanguines sont rares sous traitement par AMARYL® : thrombocytopénie modérée à sévère, leucopénie, érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopénie.

Elles sont en général réversibles après arrêt du traitement.

- Autres effets indésirables :

Des cas d'hyponatrémie peuvent survenir.

Dans des études contrôlées contre placebo, les infections des voies respiratoires supérieures étaient plus fréquentes avec le glimépiride (14,2 %) qu'avec le placebo (7,8 %)

Ceci n'était en aucun cas considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

L'incidence des infections des voies respiratoires supérieures était similaire pour le glimépiride (4,6 %) et le glibenclamide (4,2 %).

4.9. Surdosage

Le surdosage conduit à l'hypoglycémie, qui peut durer de 12 à 72 h et réapparaître après rétablissement.

Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en hôpital est recommandée.

Nausées, vomissements et douleurs épigastriques peuvent apparaître. L'hypoglycémie peut généralement être accompagnée de symptômes neurologiques tels que agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement initial consiste à empêcher le glimépiride d'être absorbé en provoquant des vomissements, puis en buvant de l'eau ou de la limonade avec du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Au cas où de grandes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement.

En cas de (grave) surdosage, une hospitalisation dans une unité de soins intensifs est indiquée. Commencer dès que possible par une administration de glucose, si besoin tout d'abord par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie par l'administration d'une solution à 10 % en perfusion sous un contrôle strict de la glycémie. Puis, traitement symptomatique.

En particulier au cours du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'AMARYL® chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose donnée doit être soigneusement ajustée du fait de la possibilité de survenue d'une hyperglycémie dangereuse, et doit être contrôlée par une surveillance étroite de la glycémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant dérivé de la sulfonylurée. Il peut être utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. La réponse de ces cellules au glucose, le stimulus physiologique, est augmentée.

De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer des effets extrapancréatiques prononcés.

Effets sur la libération d'insuline :

Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques).

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se distingue des autres sulfonylurées d'une part, par la nature même de sa protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP et d'autre part, par la rapidité du phénomène d'association-dissociation à cette protéine.

Effets extra-pancréatiques :

Les effets extra-pancréatiques sont par exemple une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes est réalisée par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire. Ce phénomène est le facteur limitant de la vitesse d'utilisation du glucose.

Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation est en rapport avec la lipogénèse et la glycogénèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en favorisant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse.

Action générale :

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort - diminution de l'insulinosécrétion - persiste sous glimépiride.

L'effet du médicament est similaire, que son administration ait lieu au moment du repas ou 30 minutes avant. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant qui ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas son absorption de façon significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2h 30 après la prise (en moyenne 0,3 mg/ml après administration répétée d'une dose de 4 mg).

La relation entre la dose administrée et le Cmax ou l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) est linéaire.

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) qui correspond pratiquement à celui de l'albumine ; le glimépiride a une forte fixation aux protéines plasmatiques (> 99%) et une faible clairance (48 ml/min).

La demi-vie d'élimination prise en considération pour le calcul des concentrations sériques lors des administrations répétées est de 5 à 8 heures. Cependant, avec de très fortes doses, la demi-vie observée est nettement plus longue.

Après administration de glimépiride radiomarqué, on retrouve 58% de la radioactivité dans les urines et 35% dans les fécès. Les urines ne contiennent aucune trace de produit inchangé. Deux métabolites formés probablement dans le foie ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fécès. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales de ces métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 et 5 et 6 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride ne sont pas modifiés par l'administration répétée (1 administration quotidienne).

Les variations intraindividuelles sont très faibles et il n'y a pas de risque d'accumulation.

Les paramètres pharmacocinétiques sont identiques dans les 2 sexes et ne sont pas modifiés par l'âge.

Chez les sujets dont la clairance de la créatinine est modérément diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente, probablement par suite d'une élimination plus rapide en raison d'une diminution de la fixation protéique.

L'élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Il n'y a pas de risque d'accumulation chez ces patients.

La pharmacocinétique chez cinq patients non diabétiques ayant subit une opération des canaux biliaires s'est avérée identique à celle observée chez des sujets sains.

Chez l'animal, le glimépiride passe dans le lait maternel.

Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

5.3 Données de tolérance précliniques

Les études de toxicité chronique et sub-chronique menées chez le rat, la souris et le chien ont montré une diminution de la glycémie ainsi qu'une dégranulation des cellules bêta du pancréas. Ces modifications ont été généralement réversibles et correspondent à l'effet pharmacodynamique du produit. Lors d'une étude de toxicité chronique chez le chien, une cataracte a été observée chez deux animaux recevant la plus forte dose (320 mg/kg). Des essais in vitro sur le cristallin de bovins ont montré l'absence de potentiel cataractogène ou cocataractogène du glimépiride.

Le glimépiride est dénué d'effets mutagène ou génotoxique.

Le glimépiride peut entraîner une légère augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins chez les rates recevant la plus forte dose (345 mg/kg).

Les facteurs de sécurité basés sur la comparaison de l'exposition systémique (ASC) chez la rate et chez l'homme sont suffisamment élevés (environ 20 fois) pour exclure un risque pour les patients recevant les doses thérapeutiques.

Chez la souris, on a observé une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules des îlots de Langerhans, considérée comme résultant de la stimulation chronique de ces cellules.

L'administration de glimépiride chez le rat n'a pas modifié la fertilité, l'évolution de la gestation ou la mise bas. Des malformations au niveau des yeux et du squelette sont survenues chez la lapine et la rate et chez la Lapine seulement une augmentation des avortements et des morts intra-utérines a été constatée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipientss

AMARYL® 1 mg

Glimépiride	1,000 mg
Lactose monohydraté	68,975 mg
Carboxyméthylamidon sodique	4,000 mg
Polyvidone 25000	0,500 mg
Cellulose microcristalline	10,000 mg
Stéarate de magnésium	0,500 mg
Oxyde de fer rouge (E172)	0,025 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur.

La durée de stabilité d'AMARYL® est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (15-25°C), et laisser hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenance du récipient

30 et 120 comprimés d'AMARYL® (en blisters de 10 comprimés chacun).

Les comprimés sont oblongs et comportent une barrette de sécabilité des deux côtés. Les comprimés d'AMARYL® 1 mg mesurent 8 x 4 mm. AMARYL® 1 mg est rose.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

.....

8.NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9.DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

1. DENOMINATION

AMARYL®

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Pour un comprimé :

AMARYL® 2 mg

glimépiride..... 2,000 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMARYL® est indiqué dans le diabète sucré non-insulino-dépendant (de type II), lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La base d'un traitement efficace du diabète est un bon régime alimentaire, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers.

Des effets négatifs, causés par le non respect du régime ne peuvent être compensés par la prise de comprimés ou d'insuline.

La posologie est basée sur le résultat du bilan métabolique (glycémie et glycosurie).

La dose initiale est de 1 mg de glimépiride par jour.

En cas de bon équilibre, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien.

En cas d'équilibre non satisfaisant, le dosage doit être augmenté en fonction de la situation métabolique à 2, 3 ou 4 mg de glimépiride par jour, par paliers successifs, avec un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Un dosage supérieur à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels. La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.

En règle générale, une prise unique quotidienne d'AMARYL® suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit déjeuner substantiel, ou- si le patient ne prend pas de petit déjeuner- immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.

L'oubli d'une dose ne doit jamais être corrigé par la prise ultérieure d'une plus forte dose.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un peu de liquide.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique avec un comprimé d'AMARYL® 1 mg, ceci suggère que l'équilibre par le régime seul peut être envisagé chez ce patient.

L'amélioration du contrôle du diabète étant associé à une plus grande sensibilité à l'insuline, les besoins en AMARYL® peuvent diminuer au cours du traitement.

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie, il faut alors envisager une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par AMARYL® .

Une modification de la posologie doit être également envisagée dans les cas suivants:

- variation du poids du patient

- modification du style de vie du patient

- apparition d'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® :

Le relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® peut généralement être envisagé.

Pour le passage à AMARYL® , le dosage et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte.

Dans certains cas, particulièrement avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une

fenêtre thérapeutique de quelques jours afin d'éviter l'addition des effets des deux produits, qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

Lorsque AMARYL® doit prendre le relais d'un autre antidiabétique oral, il est recommandé de suivre la même procédure que pour l'instauration du traitement, c'est-à-dire de commencer par une posologie de 1 mg/jour, et d'augmenter la posologie par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.

Relais de l'insuline par AMARYL® :

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type II équilibrés précédemment par l'insuline, un relais par AMARYL® peut être indiqué.

Ce relais doit être généralement réalisé en milieu hospitalier.

4.3. Contre-indications

AMARYL® ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Diabète-insulino-dépendant (de type I)
- Coma diabétique
- Acido-cétose
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline
- Hypersensibilité connue au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou aux autres substances présentes dans le comprimé
- Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

AMARYL® doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, ou plus particulièrement de saut de repas, le traitement par AMARYL® peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont par exemple : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, somnolence et perte de connaissance jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être présents, comme : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'une crise sévère d'hypoglycémie peut simuler un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent presque toujours par l'utilisation d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, en dépit de contre-mesures initialement efficaces, l'hypoglycémie peut réapparaître.

En cas d'hypoglycémie sévère, ou sur une période prolongée, contrôlée temporairement par les quantités usuelles de sucre, un traitement médical immédiat et parfois une hospitalisation s'imposent.

Facteurs favorisant l'hypoglycémie :

- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer

- Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou période de jeûne

- Modification du régime

- Déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone

- Consommation d'alcool, particulièrement combinée à l'absence de repas

- Insuffisance rénale

- Insuffisance hépatique sévère

- Surdosage en AMARYL®

- Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains désordres des fonctions thyroïdiennes et dans les insuffisances hypophysaire ou surrénalienne)

- Administration concomitante de certains autres médicaments (cf. Interactions).

Le traitement par AMARYL® nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, la détermination du taux d'hémoglobine A1 est recommandée, et si possible de la fructosamine.

Un contrôle sanguin régulier (particulièrement leucocytes et thrombocytes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par AMARYL® .

Dans des situations de stress (par exemple accident, opérations graves, infections avec fièvre etc...) un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'AMARYL® chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée d'AMARYL® avec certains autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non désirée de l'effet du glimépiride.

Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Basées sur l'expérience avec AMARYL® et d'autres sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées.

- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment dans les cas suivants :
  - Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone
  - Insuline et antidiabétiques oraux
  - Metformine
  - Salicylés et acide para-amino salicylique
  - Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles
  - Chloramphénicol
  - Anticoagulants coumariniques
  - Fenfluramine
  - Fibrates
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
  - Fluoxétine

- Allopurinol
- Sympatholytiques
- Cyclo-, tro et iphosphamides
- Sulphinpyrazone
- Certains sulfamides à longue action
- Tétracyclines
- IMAO
- Antibiotiques de la famille des quinolones
- Probénécide
- Miconazole
- Pentoxifylline (forte dose par voie parentérale)
- Tritoqualine

◆ Diminution de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment par les médicaments suivants :

- Oestrogènes et progestatifs
- Salidiurétiques et diurétiques thiazidiques
- Thyréomimétiques, glucocorticoïdes
- Dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine
- Adrénaline et sympathicomimétiques
- Acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique
- Laxatifs (usage à long terme)
- Phénytoïne, diazoxide
- Glucagon, barbituriques et rifampicine
- Acétazolamide

◆ Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

- Bêta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus ces associationspeuvent masquer les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie

- Anti-H2

- L'alcool en aigu ou de façon chronique peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

- Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

AMARYL® est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, d'autant plus que le diabète chez la femme enceinte relève le plus souvent de l'insulinothérapie pendant toute la durée de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Des études de toxicité montrent une embryotoxicité, une tératogénicité ainsi qu'une toxicité au cours du développement.

Tous ces effets toxiques sur la reproduction sont probablement dus aux effets pharmacologiques à très forte dose et ne sont pas spécifiques de la substance.

Allaitement :

Les sulfonylurées comme le glimépiride passent dans le lait maternel de telle sorte que l'allaitement est contre-indiqué.

4.7. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Avant l'obtention d'un contrôle optimal, par exemple lors de changement d'un antidiabétique à un autre, ou si les comprimés n'ont pas été pris régulièrement, la vigilance et le temps de réaction peuvent être altérés à tel point que le patient ne peut conduire sans risque un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Basés sur l'expérience avec AMARYL® et les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants doivent être mentionnés :

- Hypoglycémie :

Dans de rares cas, des réactions hypoglycémiques ont été observées après administration d'AMARYL® . Ces réactions surviennent principalement de façon directe, peuvent être sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. Les circonstances d'apparition de telles réactions dépendent, comme pour tout traitement médicamenteux du diabète, de facteurs individuels tels que les habitudes alimentaires et la posologie (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

- Effets ophtalmologiques :

  Les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles transitoires de la vision.

- Troubles digestifs :

  Des nausées, vomissements, diarrhée, sensation de pesanteur ou de plénitude gastrique, douleurs abdominales sont rarement observés et conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement.

  Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours du traitement avec les sulfonylurées, ainsi qu'une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une cholestase avec ictère et d'une hépatite. Les symptômes disparaissent généralement après arrêt du traitement mais une hépatite sévère peut engendrer une insuffisance hépatique.

- Allergies :

  Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire ou éruptions cutanées) peuvent parfois survenir. Dans des cas isolés, de légères réactions peuvent évoluer vers des réactions graves, avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

  Dans de rares cas, une hypersensibilité à la lumière peut apparaître.

  Une vascularite allergique est possible dans des cas isolés.

  Une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et dérivés est possible.

- Atteintes hématologiques :

  Les modifications sanguines sont rares sous traitement par AMARYL® : thrombocytopénie modérée à sévère, leucopénie, érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopénie.

  Elles sont en général réversibles après arrêt du traitement.

- Autres effets indésirables :

  Des cas d'hyponatrémie peuvent survenir.

  Dans des études contrôlées contre placebo, les infections des voies respiratoires supérieures étaient plus fréquentes avec le glimépiride (14,2 %) qu'avec le placebo (7,8 %)

  Ceci n'était en aucun cas considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

  L'incidence des infections des voies respiratoires supérieures était similaire pour le glimépiride (4,6 %) et le glibenclamide (4,2 %).

4.9. Surdosage

Le surdosage conduit à l'hypoglycémie, qui peut durer de 12 à 72 h et réapparaître après rétablissement.

Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en hôpital est recommandée.

Nausées, vomissements et douleurs épigastriques peuvent apparaître. L'hypoglycémie peut généralement être accompagnée de symptômes neurologiques tels que agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement initial consiste à empêcher le glimépiride d'être absorbé en provoquant des vomissements, puis en buvant de l'eau ou de la limonade avec du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Au cas où de grandes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement.

En cas de (grave) surdosage, une hospitalisation dans une unité de soins intensifs est indiquée. Commencer dès que possible par une administration de glucose, si besoin tout d'abord par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie par l'administration d'une solution à 10 % en perfusion sous un contrôle strict de la glycémie. Puis, traitement symptomatique.

En particulier au cours du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'AMARYL® chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose donnée doit être soigneusement ajustée du fait de la possibilité de survenue d'une hyperglycémie dangereuse, et doit être contrôlée par une surveillance étroite de la glycémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant dérivé de la sulfonylurée. Il peut être utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. La réponse de ces cellules au glucose, le stimulus physiologique, est augmentée.

De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer des effets extrapancréatiques prononcés.

Effets sur la libération d'insuline :

Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques).

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se distingue des autres sulfonylurées d'une part, par la nature même de sa protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP et d'autre part, par la rapidité du phénomène d'association-dissociation à cette protéine.

Effets extra-pancréatiques :

Les effets extra-pancréatiques sont par exemple une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes est réalisée par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire. Ce phénomène est le facteur limitant de la vitesse d'utilisation du glucose.

Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation est en rapport avec la lipogénèse et la glycogénèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires

isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en favorisant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse.

Action générale :

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort - diminution de l'insulinosécrétion - persiste sous glimépiride.

L'effet du médicament est similaire, que son administration ait lieu au moment du repas ou 30 minutes avant. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant qui ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas son absorption de façon significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2h 30 après la prise (en moyenne 0,3 mg/ml après administration répétée d'une dose de 4 mg).

La relation entre la dose administrée et le Cmax ou l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) est linéaire.

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) qui correspond pratiquement à celui de l'albumine ; le glimépiride a une forte fixation aux protéines plasmatiques (> 99%) et une faible clairance (48 ml/min).

La demi-vie d'élimination prise en considération pour le calcul des concentrations sériques lors des administrations répétées est de 5 à 8 heures. Cependant, avec de très fortes doses, la demi-vie observée est nettement plus longue.

Après administration de glimépiride radiomarqué, on retrouve 58% de la radioactivité dans les urines et 35% dans les fécès. Les urines ne contiennent aucune trace de produit inchangé. Deux métabolites formés probablement dans le foie ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fécès. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales de ces métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 et 5 et 6 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride ne sont pas modifiés par l'administration répétée (1 administration quotidienne).

Les variations intraindividuelles sont très faibles et il n'y a pas de risque d'accumulation.

Les paramètres pharmacocinétiques sont identiques dans les 2 sexes et ne sont pas modifiés par l'âge.

Chez les sujets dont la clairance de la créatinine est modérément diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente, probablement par suite d'une élimination plus rapide en raison d'une diminution de la fixation protéique.

L'élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Il n'y a pas de risque d'accumulation chez ces patients.

La pharmacocinétique chez cinq patients non diabétiques ayant subit une opération des canaux biliaires s'est avérée identique à celle observée chez des sujets sains.

Chez l'animal, le glimépiride passe dans le lait maternel.

Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

5.3 Données de tolérance précliniques

Les études de toxicité chronique et sub-chronique menées chez le rat, la souris et le chien ont montré une diminution de la glycémie ainsi qu'une dégranulation des cellules bêta du pancréas. Ces modifications ont été généralement réversibles et correspondent à l'effet pharmacodynamique du produit. Lors d'une étude de toxicité chronique chez le chien, une cataracte a été observée chez deux animaux recevant la plus forte dose (320 mg/kg). Des essais in vitro sur le cristallin de bovins ont montré l'absence de potentiel cataractogène ou cocataractogène du glimépiride.

Le glimépiride est dénué d'effets mutagène ou génotoxique.

Le glimépiride peut entraîner une légère augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins chez les rates recevant la plus forte dose (345 mg/kg).

Les facteurs de sécurité basés sur la comparaison de l'exposition systémique (ASC) chez la rate et chez l'homme sont suffisamment élevés (environ 20 fois) pour exclure un risque pour les patients recevant les doses thérapeutiques.

Chez la souris, on a observé une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules des îlots de Langerhans, considérée comme résultant de la stimulation chronique de ces cellules.

L'administration de glimépiride chez le rat n'a pas modifié la fertilité, l'évolution de la gestation ou la mise bas. Des malformations au niveau des yeux et du squelette sont survenues chez la lapine et la rate et chez la Lapine seulement une augmentation des avortements et des morts intra-utérines a été constatée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipientss

AMARYL® 2 mg

Glimépiride	2,000 mg
Lactose monohydraté	137,200 mg
Carboxyméthylamidon sodique	8,000 mg
Polyvidone 25000	1,000 mg
Cellulose microcristalline	20,000 mg
Stéarate de magnésium	1,000 mg
Oxyde de fer jaune (E172)	0,400 mg
Laque d'aluminium et d'indigotine	0,400 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur.

La durée de stabilité d'AMARYL® est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (15-25°C), et laisser hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenance du récipient

30 et 120 comprimés d'AMARYL® (en blisters de 10 comprimés chacun).

Les comprimés sont oblongs et comportent une barrette de sécabilité des deux côtés. Les comprimés d'AMARYL® 2 mg mesurent 10 x 5 mm. AMARYL® 2 mg est vert.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

.....

8.NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9.DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

1. DENOMINATION

AMARYL®

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Pour un comprimé :

AMARYL® 3 mg

glimépiride..... 3,000 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMARYL® est indiqué dans le diabète sucré non-insulino-dépendant (de type II), lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La base d'un traitement efficace du diabète est un bon régime alimentaire, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers.

Des effets négatifs, causés par le non respect du régime ne peuvent être compensés par la prise de comprimés ou d'insuline.

La posologie est basée sur le résultat du bilan métabolique (glycémie et glycosurie).

La dose initiale est de 1 mg de glimépiride par jour.

En cas de bon équilibre, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien.

En cas d'équilibre non satisfaisant, le dosage doit être augmenté en fonction de la situation métabolique à 2, 3 ou 4 mg de glimépiride par jour, par paliers successifs, avec un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Un dosage supérieur à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels. La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.

En règle générale, une prise unique quotidienne d'AMARYL® suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit déjeuner substantiel, ou- si le patient ne prend pas de petit déjeuner- immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.

L'oubli d'une dose ne doit jamais être corrigé par la prise ultérieure d'une plus forte dose.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un peu de liquide.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique avec un comprimé d'AMARYL® 1 mg, ceci suggère que l'équilibre par le régime seul peut être envisagé chez ce patient.

L'amélioration du contrôle du diabète étant associé à une plus grande sensibilité à l'insuline, les besoins en AMARYL® peuvent diminuer au cours du traitement.

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie, il faut alors envisager une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par AMARYL® .

Une modification de la posologie doit être également envisagée dans les cas suivants:

- variation du poids du patient

- modification du style de vie du patient

- apparition d'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® :

Le relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® peut généralement être envisagé.

Pour le passage à AMARYL® , le dosage et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte.

Dans certains cas, particulièrement avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une fenêtre thérapeutique de quelques jours afin d'éviter l'addition des effets des deux produits, qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

Lorsque AMARYL® doit prendre le relais d'un autre antidiabétique oral, il est recommandé de suivre la même procédure que pour l'instauration du traitement, c'est-à-dire de commencer par une posologie de 1 mg/jour, et d'augmenter la posologie par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.

Relais de l'insuline par AMARYL® :

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type II équilibrés précédemment par l'insuline, un relais par AMARYL® peut être indiqué.

Ce relais doit être généralement réalisé en milieu hospitalier.

4.3. Contre-indications

AMARYL® ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Diabète-insulino-dépendant (de type I)
- Coma diabétique
- Acido-cétose
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est

  recommandé de recourir à l'insuline

- Hypersensibilité connue au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou aux autres substances présentes dans le comprimé
- Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

AMARYL® doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, ou plus particulièrement de saut de repas, le traitement par AMARYL® peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont par exemple : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, somnolence et perte de connaissance jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être présents, comme : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'une crise sévère d'hypoglycémie peut simuler un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent presque toujours par l'utilisation d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, en dépit de contre-mesures initialement efficaces, l'hypoglycémie peut réapparaître.

En cas d'hypoglycémie sévère, ou sur une période prolongée, contrôlée temporairement par les quantités usuelles de sucre, un traitement médical immédiat et parfois une hospitalisation s'imposent.

Facteurs favorisant l'hypoglycémie :

- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer

- Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou période de jeûne

- Modification du régime

- Déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone

- Consommation d'alcool, particulièrement combinée à l'absence de repas

- Insuffisance rénale

- Insuffisance hépatique sévère

- Surdosage en AMARYL®

- Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains désordres des fonctions thyroïdiennes et dans les insuffisances hypophysaire ou surrénalienne)

- Administration concomitante de certains autres médicaments (cf. Interactions).

Le traitement par AMARYL® nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, la détermination du taux d'hémoglobine A1 est recommandée, et si possible de la fructosamine.

Un contrôle sanguin régulier (particulièrement leucocytes et thrombocytes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par AMARYL® .

Dans des situations de stress (par exemple accident, opérations graves, infections avec fièvre etc...) un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'AMARYL® chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée d'AMARYL® avec certains autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non désirée de l'effet du glimépiride.

Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Basées sur l'expérience avec AMARYL® et d'autres sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées.

- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment dans les cas suivants :
  - Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone
  - Insuline et antidiabétiques oraux
  - Metformine
  - Salicylés et acide para-amino salicylique
  - Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles
  - Chloramphénicol
  - Anticoagulants coumariniques
  - Fenfluramine
  - Fibrates
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
  - Fluoxétine

- Allopurinol
- Sympatholytiques
- Cyclo-, tro et iphosphamides
- Sulphinpyrazone
- Certains sulfamides à longue action
- Tétracyclines
- IMAO
- Antibiotiques de la famille des quinolones
- Probénécide
- Miconazole
- Pentoxifylline (forte dose par voie parentérale)
- Tritoqualine

◆ Diminution de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment par les médicaments suivants :

- Oestrogènes et progestatifs
- Salidiurétiques et diurétiques thiazidiques
- Thyréomimétiques, glucocorticoïdes
- Dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine
- Adrénaline et sympathicomimétiques
- Acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique
- Laxatifs (usage à long terme)
- Phénytoïne, diazoxide
- Glucagon, barbituriques et rifampicine
- Acétazolamide

◆ Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

- Bêta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus ces associationspeuvent masquer les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie

- Anti-H2

- L'alcool en aigu ou de façon chronique peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

- Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

AMARYL® est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, d'autant plus que le diabète chez la femme enceinte relève le plus souvent de l'insulinothérapie pendant toute la durée de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Des études de toxicité montrent une embryotoxicité, une tératogénicité ainsi qu'une toxicité au cours du développement.

Tous ces effets toxiques sur la reproduction sont probablement dus aux effets pharmacologiques à très forte dose et ne sont pas spécifiques de la substance.

Allaitement :

Les sulfonylurées comme le glimépiride passent dans le lait maternel de telle sorte que l'allaitement est contre-indiqué.

4.7. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Avant l'obtention d'un contrôle optimal, par exemple lors de changement d'un antidiabétique à un autre, ou si les comprimés n'ont pas été pris régulièrement, la vigilance et le temps de réaction peuvent être altérés à tel point que le patient ne peut conduire sans risque un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Basés sur l'expérience avec AMARYL® et les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants doivent être mentionnés :

- Hypoglycémie :Dans de rares cas, des réactions hypoglycémiques ont été observées après administration d'AMARYL® . Ces réactions surviennent principalement de façon directe, peuvent être sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. Les circonstances d'apparition de telles réactions dépendent, comme pour tout traitement médicamenteux du diabète, de facteurs individuels tels que les habitudes alimentaires et la posologie (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

- Effets ophtalmologiques :

  Les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles transitoires de la vision.

- Troubles digestifs :

  Des nausées, vomissements, diarrhée, sensation de pesanteur ou de plénitude gastrique, douleurs abdominales sont rarement observés et conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement.

  Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours du traitement avec les sulfonylurées, ainsi qu'une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une cholestase avec ictère et d'une hépatite. Les symptômes disparaissent généralement après arrêt du traitement mais une hépatite sévère peut engendrer une insuffisance hépatique.

- Allergies :

  Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire ou éruptions cutanées) peuvent parfois survenir. Dans des cas isolés, de légères réactions peuvent évoluer vers des réactions graves, avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

  Dans de rares cas, une hypersensibilité à la lumière peut apparaître.

  Une vascularite allergique est possible dans des cas isolés.

  Une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et dérivés est possible.

- Atteintes hématologiques :

Les modifications sanguines sont rares sous traitement par AMARYL® : thrombocytopénie modérée à sévère, leucopénie, érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopénie.

Elles sont en général réversibles après arrêt du traitement.

- Autres effets indésirables :

Des cas d'hyponatrémie peuvent survenir.

Dans des études contrôlées contre placebo, les infections des voies respiratoires supérieures étaient plus fréquentes avec le glimépiride (14,2 %) qu'avec le placebo (7,8 %)

Ceci n'était en aucun cas considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

L'incidence des infections des voies respiratoires supérieures était similaire pour le glimépiride (4,6 %) et le glibenclamide (4,2 %).

4.9. Surdosage

Le surdosage conduit à l'hypoglycémie, qui peut durer de 12 à 72 h et réapparaître après rétablissement.

Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en hôpital est recommandée.

Nausées, vomissements et douleurs épigastriques peuvent apparaître. L'hypoglycémie peut généralement être accompagnée de symptômes neurologiques tels que agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement initial consiste à empêcher le glimépiride d'être absorbé en provoquant des vomissements, puis en buvant de l'eau ou de la limonade avec du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Au cas où de grandes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement.

En cas de (grave) surdosage, une hospitalisation dans une unité de soins intensifs est indiquée. Commencer dès que possible par une administration de glucose, si besoin tout d'abord par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie par l'administration d'une solution à 10 % en perfusion sous un contrôle strict de la glycémie. Puis, traitement symptomatique.

En particulier au cours du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'AMARYL® chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose donnée doit être soigneusement ajustée du fait de la possibilité de survenue d'une hyperglycémie dangereuse, et doit être contrôlée par une surveillance étroite de la glycémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant dérivé de la sulfonylurée. Il peut être utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. La réponse de ces cellules au glucose, le stimulus physiologique, est augmentée.

De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer des effets extrapancréatiques prononcés.

Effets sur la libération d'insuline :

Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques).

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se distingue des autres sulfonylurées d'une part, par la nature même de sa protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP et d'autre part, par la rapidité du phénomène d'association-dissociation à cette protéine.

Effets extra-pancréatiques :

Les effets extra-pancréatiques sont par exemple une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes est réalisée par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire. Ce phénomène est le facteur limitant de la vitesse d'utilisation du glucose.

Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation est en rapport avec la lipogénèse et la glycogénèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en favorisant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse.

Action générale :

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort - diminution de l'insulinosécrétion - persiste sous glimépiride.

L'effet du médicament est similaire, que son administration ait lieu au moment du repas ou 30 minutes avant. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant qui ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas son absorption de façon significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2h 30 après la prise (en moyenne 0,3 mg/ml après administration répétée d'une dose de 4 mg).

La relation entre la dose administrée et le Cmax ou l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) est linéaire.

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) qui correspond pratiquement à celui de l'albumine ; le glimépiride a une forte fixation aux protéines plasmatiques (> 99%) et une faible clairance (48 ml/min).

La demi-vie d'élimination prise en considération pour le calcul des concentrations sériques lors des administrations répétées est de 5 à 8 heures. Cependant, avec de très fortes doses, la demi-vie observée est nettement plus longue.

Après administration de glimépiride radiomarqué, on retrouve 58% de la radioactivité dans les urines et 35% dans les fécès. Les urines ne contiennent aucune trace de produit inchangé. Deux métabolites formés probablement dans le foie ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fécès. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales de ces métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 et 5 et 6 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride ne sont pas modifiés par l'administration répétée (1 administration quotidienne).

Les variations intraindividuelles sont très faibles et il n'y a pas de risque d'accumulation.

Les paramètres pharmacocinétiques sont identiques dans les 2 sexes et ne sont pas modifiés par l'âge.

Chez les sujets dont la clairance de la créatinine est modérément diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente, probablement par suite d'une élimination plus rapide en raison d'une diminution de la fixation protéique.

L'élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Il n'y a pas de risque d'accumulation chez ces patients.

La pharmacocinétique chez cinq patients non diabétiques ayant subit une opération des canaux biliaires s'est avérée identique à celle observée chez des sujets sains.

Chez l'animal, le glimépiride passe dans le lait maternel.

Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

5.3 Données de tolérance précliniques

Les études de toxicité chronique et sub-chronique menées chez le rat, la souris et le chien ont montré une diminution de la glycémie ainsi qu'une dégranulation des cellules bêta du pancréas. Ces modifications ont été généralement réversibles et correspondent à l'effet pharmacodynamique du produit. Lors d'une étude de toxicité chronique chez le chien, une cataracte a été observée chez deux animaux recevant la plus forte dose (320 mg/kg). Des essais in vitro sur le cristallin de bovins ont montré l'absence de potentiel cataractogène ou cocataractogène du glimépiride.

Le glimépiride est dénué d'effets mutagène ou génotoxique.

Le glimépiride peut entraîner une légère augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins chez les rates recevant la plus forte dose (345 mg/kg).

Les facteurs de sécurité basés sur la comparaison de l'exposition systémique (ASC) chez la rate et chez l'homme sont suffisamment élevés (environ 20 fois) pour exclure un risque pour les patients recevant les doses thérapeutiques.

Chez la souris, on a observé une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules des îlots de Langerhans, considérée comme résultant de la stimulation chronique de ces cellules.

L'administration de glimépiride chez le rat n'a pas modifié la fertilité, l'évolution de la gestation ou la mise bas. Des malformations au niveau des yeux et du squelette sont survenues chez la lapine et la rate et chez la Lapine seulement une augmentation des avortements et des morts intra-utérines a été constatée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipientss

AMARYL® 3 mg

Glimépiride	3,000 mg
Lactose monohydraté	136,950 mg
Carboxyméthylamidon sodique	8,000 mg
Polyvidone 25000	1,000 mg
Cellulose microcristalline	20,000 mg
Stéarate de magnésium	1,000 mg
Oxyde de fer jaune (E172)	0,050 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur.

La durée de stabilité d'AMARYL® est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (15-25°C), et laisser hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenance du récipient

30 et 120 comprimés d'AMARYL® (en blisters de 10 comprimés chacun).

Les comprimés sont oblongs et comportent une barrette de sécabilité des deux côtés. Les comprimés d'AMARYL® 3 mg mesurent: 10 x 5 mm.

AMARYL® 3 mg est jaune pâle.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

.....

8.NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9.DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

1. DENOMINATION

AMARYL®

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Pour un comprimé :

AMARYL® 4 mg

glimépiride..... 4,000 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMARYL® est indiqué dans le diabète sucré non-insulino-dépendant (de type II), lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La base d'un traitement efficace du diabète est un bon régime alimentaire, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers.

Des effets négatifs, causés par le non respect du régime ne peuvent être compensés par la prise de comprimés ou d'insuline.

La posologie est basée sur le résultat du bilan métabolique (glycémie et glycosurie).

La dose initiale est de 1 mg de glimépiride par jour.

En cas de bon équilibre, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien.

En cas d'équilibre non satisfaisant, le dosage doit être augmenté en fonction de la situation métabolique à 2, 3 ou 4 mg de glimépiride par jour, par paliers successifs, avec un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Un dosage supérieur à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels. La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.

En règle générale, une prise unique quotidienne d'AMARYL® suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit déjeuner substantiel, ou- si le patient ne prend pas de petit déjeuner- immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.

L'oubli d'une dose ne doit jamais être corrigé par la prise ultérieure d'une plus forte dose.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un peu de liquide.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique avec un comprimé d'AMARYL® 1 mg, ceci suggère que l'équilibre par le régime seul peut être envisagé chez ce patient.

L'amélioration du contrôle du diabète étant associé à une plus grande sensibilité à l'insuline, les besoins en AMARYL® peuvent diminuer au cours du traitement.

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie, il faut alors envisager une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par AMARYL® .

Une modification de la posologie doit être également envisagée dans les cas suivants:

- variation du poids du patient

- modification du style de vie du patient

- apparition d'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® :

Le relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® peut généralement être envisagé.

Pour le passage à AMARYL® , le dosage et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte.

Dans certains cas, particulièrement avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une fenêtre thérapeutique de quelques jours afin d'éviter l'addition des effets des deux produits, qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

Lorsque AMARYL® doit prendre le relais d'un autre antidiabétique oral, il est recommandé de suivre la même procédure que pour l'instauration du traitement, c'est-à-dire de commencer par une posologie de 1 mg/jour, et d'augmenter la posologie par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.

Relais de l'insuline par AMARYL® :

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type II équilibrés précédemment par l'insuline, un relais par AMARYL® peut être indiqué.

Ce relais doit être généralement réalisé en milieu hospitalier.

4.3. Contre-indications

AMARYL® ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Diabète-insulino-dépendant (de type I)
- Coma diabétique
- Acido-cétose
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline
- Hypersensibilité connue au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou aux autres substances présentes dans le comprimé
- Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

AMARYL® doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, ou plus particulièrement de saut de repas, le traitement par AMARYL® peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont par exemple : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, somnolence et perte de connaissance jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être présents, comme : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'une crise sévère d'hypoglycémie peut simuler un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent presque toujours par l'utilisation d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, en dépit de contre-mesures initialement efficaces, l'hypoglycémie peut réapparaître.

En cas d'hypoglycémie sévère, ou sur une période prolongée, contrôlée temporairement par les quantités usuelles de sucre, un traitement médical immédiat et parfois une hospitalisation s'imposent.

Facteurs favorisant l'hypoglycémie :

- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer

- Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou période de jeûne

- Modification du régime

- Déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone

- Consommation d'alcool, particulièrement combinée à l'absence de repas

- Insuffisance rénale

- Insuffisance hépatique sévère

- Surdosage en AMARYL®

- Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains désordres des fonctions thyroïdiennes et dans les insuffisances hypophysaire ou surrénalienne)

- Administration concomitante de certains autres médicaments (cf. Interactions).

Le traitement par AMARYL® nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, la détermination du taux d'hémoglobine A1 est recommandée, et si possible de la fructosamine.

Un contrôle sanguin régulier (particulièrement leucocytes et thrombocytes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par AMARYL® .

Dans des situations de stress (par exemple accident, opérations graves, infections avec fièvre etc...) un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'AMARYL® chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée d'AMARYL® avec certains autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non désirée de l'effet du glimépiride.

Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Basées sur l'expérience avec AMARYL® et d'autres sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées.

- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment dans les cas suivants :
  - Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone
  - Insuline et antidiabétiques oraux
  - Metformine
  - Salicylés et acide para-amino salicylique
  - Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles
  - Chloramphénicol
  - Anticoagulants coumariniques
  - Fenfluramine
  - Fibrates
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
  - Fluoxétine

- Allopurinol
- Sympatholytiques
- Cyclo-, tro et iphosphamides
- Sulphinpyrazone
- Certains sulfamides à longue action
- Tétracyclines
- IMAO
- Antibiotiques de la famille des quinolones
- Probénécide
- Miconazole
- Pentoxifylline (forte dose par voie parentérale)
- Tritoqualine

◆ Diminution de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment par les médicaments suivants :

- Oestrogènes et progestatifs
- Salidiurétiques et diurétiques thiazidiques
- Thyréomimétiques, glucocorticoïdes
- Dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine
- Adrénaline et sympathicomimétiques
- Acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l'acide nicotinique
- Laxatifs (usage à long terme)
- Phénytoïne, diazoxide
- Glucagon, barbituriques et rifampicine
- Acétazolamide

◆ Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

- Bêta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus ces associationspeuvent masquer les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie

- Anti-H2

- L'alcool en aigu ou de façon chronique peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

- Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

AMARYL® est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, d'autant plus que le diabète chez la femme enceinte relève le plus souvent de l'insulinothérapie pendant toute la durée de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Des études de toxicité montrent une embryotoxicité, une tératogénicité ainsi qu'une toxicité au cours du développement.

Tous ces effets toxiques sur la reproduction sont probablement dus aux effets pharmacologiques à très forte dose et ne sont pas spécifiques de la substance.

Allaitement :

Les sulfonylurées comme le glimépiride passent dans le lait maternel de telle sorte que l'allaitement est contre-indiqué.

4.7. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Avant l'obtention d'un contrôle optimal, par exemple lors de changement d'un antidiabétique à un autre, ou si les comprimés n'ont pas été pris régulièrement, la vigilance et le temps de réaction peuvent être altérés à tel point que le patient ne peut conduire sans risque un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Basés sur l'expérience avec AMARYL® et les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants doivent être mentionnés :

- Hypoglycémie :

  Dans de rares cas, des réactions hypoglycémiques ont été observées après administration d'AMARYL® . Ces réactions surviennent principalement de façon directe, peuvent être sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. Les circonstances d'apparition de telles réactions dépendent, comme pour tout traitement médicamenteux du diabète, de facteurs individuels tels que les habitudes alimentaires et la posologie (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

- Effets ophtalmologiques :

  Les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles transitoires de la vision.

- Troubles digestifs :

  Des nausées, vomissements, diarrhée, sensation de pesanteur ou de plénitude gastrique, douleurs abdominales sont rarement observés et conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement.

  Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours du traitement avec les sulfonylurées, ainsi qu'une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une cholestase avec ictère et d'une hépatite. Les symptômes disparaissent généralement après arrêt du traitement mais une hépatite sévère peut engendrer une insuffisance hépatique.

- Allergies :

  Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire ou éruptions cutanées) peuvent parfois survenir. Dans des cas isolés, de légères réactions peuvent évoluer vers des réactions graves, avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

  Dans de rares cas, une hypersensibilité à la lumière peut apparaître.

  Une vascularite allergique est possible dans des cas isolés.

  Une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et dérivés est possible.

- Atteintes hématologiques :

  Les modifications sanguines sont rares sous traitement par AMARYL® : thrombocytopénie modérée à sévère, leucopénie, érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopénie.

  Elles sont en général réversibles après arrêt du traitement.

- Autres effets indésirables :

  Des cas d'hyponatrémie peuvent survenir.

  Dans des études contrôlées contre placebo, les infections des voies respiratoires supérieures étaient plus fréquentes avec le glimépiride (14,2 %) qu'avec le placebo (7,8 %)

  Ceci n'était en aucun cas considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

  L'incidence des infections des voies respiratoires supérieures était similaire pour le glimépiride (4,6 %) et le glibenclamide (4,2 %).

4.9. Surdosage

Le surdosage conduit à l'hypoglycémie, qui peut durer de 12 à 72 h et réapparaître après rétablissement.

Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en hôpital est recommandée.

Nausées, vomissements et douleurs épigastriques peuvent apparaître. L'hypoglycémie peut généralement être accompagnée de symptômes neurologiques tels que agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement initial consiste à empêcher le glimépiride d'être absorbé en provoquant des vomissements, puis en buvant de l'eau ou de la limonade avec du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Au cas où de grandes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement.

En cas de (grave) surdosage, une hospitalisation dans une unité de soins intensifs est indiquée. Commencer dès que possible par une administration de glucose, si besoin tout d'abord par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie par

l'administration d'une solution à 10 % en perfusion sous un contrôle strict de la glycémie. Puis, traitement symptomatique.

En particulier au cours du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'AMARYL® chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose donnée doit être soigneusement ajustée du fait de la possibilité de survenue d'une hyperglycémie dangereuse, et doit être contrôlée par une surveillance étroite de la glycémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant dérivé de la sulfonylurée. Il peut être utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. La réponse de ces cellules au glucose, le stimulus physiologique, est augmentée.

De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer des effets extrapancréatiques prononcés.

Effets sur la libération d'insuline :

Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques).

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se distingue des autres sulfonylurées d'une part, par la nature même de sa protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP et d'autre part, par la rapidité du phénomène d'association-dissociation à cette protéine.

Effets extra-pancréatiques :

Les effets extra-pancréatiques sont par exemple une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes est réalisée par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire. Ce phénomène est le facteur limitant de la vitesse d'utilisation du glucose.

Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation est en rapport avec la lipogénèse et la glycogénèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en favorisant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse.

Action générale :

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort - diminution de l'insulinosécrétion - persiste sous glimépiride.

L'effet du médicament est similaire, que son administration ait lieu au moment du repas ou 30 minutes avant. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant qui ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas son absorption de façon significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2h 30 après la prise (en moyenne 0,3 mg/ml après administration répétée d'une dose de 4 mg).

La relation entre la dose administrée et le Cmax ou l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) est linéaire.

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) qui correspond pratiquement à celui de l'albumine ; le glimépiride a une forte fixation aux protéines plasmatiques (> 99%) et une faible clairance (48 ml/min).

La demi-vie d'élimination prise en considération pour le calcul des concentrations sériques lors des administrations répétées est de 5 à 8 heures. Cependant, avec de très fortes doses, la demi-vie observée est nettement plus longue.

Après administration de glimépiride radiomarqué, on retrouve 58% de la radioactivité dans les urines et 35% dans les fécès. Les urines ne contiennent aucune trace de produit inchangé. Deux métabolites formés probablement dans le foie ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fécès. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales de ces métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 et 5 et 6 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride ne sont pas modifiés par l'administration répétée (1 administration quotidienne).

Les variations intraindividuelles sont très faibles et il n'y a pas de risque d'accumulation.

Les paramètres pharmacocinétiques sont identiques dans les 2 sexes et ne sont pas modifiés par l'âge.

Chez les sujets dont la clairance de la créatinine est modérément diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente, probablement par suite d’une élimination plus rapide en raison d'une diminution de la fixation protéique.

L’élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Il n’y a pas de risque d’accumulation chez ces patients.

La pharmacocinétique chez cinq patients non diabétiques ayant subit une opération des canaux biliaires s’est avérée identique à celle observée chez des sujets sains.

Chez l'animal, le glimépiride passe dans le lait maternel.

Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

5.3 Données de tolérance précliniques

Les études de toxicité chronique et sub-chronique menées chez le rat, la souris et le chien ont montré une diminution de la glycémie ainsi qu’une dégranulation des cellules bêta du pancréas. Ces modifications ont été généralement réversibles et correspondent à l’effet pharmacodynamique du produit. Lors d’une étude de toxicité chronique chez le chien, une cataracte a été observée chez deux animaux recevant la plus forte dose (320 mg/kg). Des

essais in vitro sur le cristallin de bovins ont montré l'absence de potentiel cataractogène ou cocataractogène du glimépiride.

Le glimépiride est dénué d'effets mutagène ou génotoxique.

Le glimépiride peut entraîner une légère augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins chez les rates recevant la plus forte dose (345 mg/kg).

Les facteurs de sécurité basés sur la comparaison de l'exposition systémique (ASC) chez la rate et chez l'homme sont suffisamment élevés (environ 20 fois) pour exclure un risque pour les patients recevant les doses thérapeutiques.

Chez la souris, on a observé une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules des îlots de Langerhans, considérée comme résultant de la stimulation chronique de ces cellules.

L'administration de glimépiride chez le rat n'a pas modifié la fertilité, l'évolution de la gestation ou la mise bas. Des malformations au niveau des yeux et du squelette sont survenues chez la lapine et la rate et chez la Lapine seulement une augmentation des avortements et des morts intra-utérines a été constatée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipientss

AMARYL® 4 mg

Glimépiride	4,000 mg
Lactose monohydraté	135,850 mg
Carboxyméthylamidon sodique	8,000 mg
Polyvidone 25000	1,000 mg
Cellulose microcristalline	20,000 mg
Stéarate de magnésium	1,000 mg
Laque d'aluminium et d'indigotine (E132)	0,150 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur.

La durée de stabilité d'AMARYL® est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (15-25°C), et laisser hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenance du récipient

30 et 120 comprimés d'AMARYL® (en blisters de 10 comprimés chacun).

Les comprimés sont oblongs et comportent une barrette de sécabilité des deux côtés. Les comprimés d'AMARYL® 4 mg mesurent 10 x 5 mm. AMARYL® 4 mg est bleu pâle.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

.....

8.NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9.DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

1. DENOMINATION

AMARYL®

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

Pour un comprimé :

AMARYL® 6 mg

glimépiride..... 6,000 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMARYL® est indiqué dans le diabète sucré non-insulino-dépendant (de type II), lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

La base d'un traitement efficace du diabète est un bon régime alimentaire, une activité physique régulière ainsi que des contrôles sanguins et urinaires réguliers.

Des effets négatifs, causés par le non respect du régime ne peuvent être compensés par la prise de comprimés ou d'insuline.

La posologie est basée sur le résultat du bilan métabolique (glycémie et glycosurie).

La dose initiale est de 1 mg de glimépiride par jour.

En cas de bon équilibre, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien.

En cas d'équilibre non satisfaisant, le dosage doit être augmenté en fonction de la situation métabolique à 2, 3 ou 4 mg de glimépiride par jour, par paliers successifs, avec un intervalle d'environ 1 à 2 semaines entre chaque palier.

Un dosage supérieur à 4 mg/jour de glimépiride ne donne de meilleurs résultats que dans des cas exceptionnels. La dose maximale recommandée est de 6 mg de glimépiride par jour.

En règle générale, une prise unique quotidienne d'AMARYL® suffit. Il est recommandé de prendre le médicament immédiatement avant ou pendant un petit déjeuner substantiel, ou- si le patient ne prend pas de petit déjeuner- immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.

L'oubli d'une dose ne doit jamais être corrigé par la prise ultérieure d'une plus forte dose.

Les comprimés sont à avaler entiers avec un peu de liquide.

Si le patient présente une réaction hypoglycémique avec un comprimé d'AMARYL® 1 mg, ceci suggère que l'équilibre par le régime seul peut être envisagé chez ce patient.

L'amélioration du contrôle du diabète étant associé à une plus grande sensibilité à l'insuline, les besoins en AMARYL® peuvent diminuer au cours du traitement.

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie, il faut alors envisager une diminution de la posologie ou une interruption du traitement par AMARYL® .

Une modification de la posologie doit être également envisagée dans les cas suivants:

- variation du poids du patient

- modification du style de vie du patient

- apparition d'autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie.

Relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® :

Le relais d'un autre antidiabétique oral par AMARYL® peut généralement être envisagé.

Pour le passage à AMARYL® , le dosage et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être pris en compte.

Dans certains cas, particulièrement avec les antidiabétiques à demi-vie longue (ex : chlorpropamide), il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une fenêtre thérapeutique de quelques jours afin d'éviter l'addition des effets des deux produits, qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

Lorsque AMARYL® doit prendre le relais d'un autre antidiabétique oral, il est recommandé de suivre la même procédure que pour l'instauration du traitement, c'est-à-dire de commencer par une posologie de 1 mg/jour, et d'augmenter la posologie par paliers successifs en fonction des résultats métaboliques.

Relais de l'insuline par AMARYL® :

Dans des cas exceptionnels de patients diabétiques de type II équilibrés précédemment par l'insuline, un relais par AMARYL® peut être indiqué.

Ce relais doit être généralement réalisé en milieu hospitalier.

4.3. Contre-indications

AMARYL® ne doit pas être pris dans les cas suivants :

- Diabète-insulino-dépendant (de type I)
- Coma diabétique
- Acido-cétose
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline
- Hypersensibilité connue au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou aux autres substances présentes dans le comprimé
- Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

AMARYL® doit être pris peu de temps avant ou pendant un repas.

En cas de repas pris à intervalles irréguliers, ou plus particulièrement de saut de repas, le traitement par AMARYL® peut entraîner une hypoglycémie. Les symptômes possibles d'une hypoglycémie sont par exemple : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, lassitude, somnolence, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et de la parole, aphasie,

tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions cérébrales, somnolence et perte de connaissance jusqu'au coma, respiration superficielle et bradycardie.

De plus, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être présents, comme : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'une crise sévère d'hypoglycémie peut simuler un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent presque toujours par l'utilisation d'hydrates de carbone (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfonylurées montre que, en dépit de contre-mesures initialement efficaces, l'hypoglycémie peut réapparaître.

En cas d'hypoglycémie sévère, ou sur une période prolongée, contrôlée temporairement par les quantités usuelles de sucre, un traitement médical immédiat et parfois une hospitalisation s'imposent.

Facteurs favorisant l'hypoglycémie :

- Refus ou (plus particulièrement chez les patients âgés) incapacité du patient à coopérer

- Malnutrition, horaire irrégulier des repas, saut de repas, ou période de jeûne

- Modification du régime

- Déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone

- Consommation d'alcool, particulièrement combinée à l'absence de repas

- Insuffisance rénale

- Insuffisance hépatique sévère

- Surdosage en AMARYL®

- Certains désordres non compensés du système endocrinien affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie (comme par exemple dans certains désordres des fonctions thyroïdiennes et dans les insuffisances hypophysaire ou surrénalienne)

- Administration concomitante de certains autres médicaments (cf. Interactions).

Le traitement par AMARYL® nécessite des dosages réguliers du glucose sanguin et urinaire. De plus, la détermination du taux d'hémoglobine A1 est recommandée, et si possible de la fructosamine.

Un contrôle sanguin régulier (particulièrement leucocytes et thrombocytes) et de la fonction hépatique est nécessaire pendant le traitement par AMARYL® .

Dans des situations de stress (par exemple accident, opérations graves, infections avec fièvre etc...) un passage temporaire à l'insuline peut être indiqué.

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'AMARYL® chez des patients avec une insuffisance hépatique sévère et chez des patients dialysés. Chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère, un passage à l'insuline est recommandé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La prise simultanée d'AMARYL® avec certains autres médicaments peut entraîner une augmentation ou une diminution non désirée de l'effet du glimépiride.

Pour cette raison, la prise de tout autre médicament ne doit se faire qu'en accord (ou sur prescription) d'un médecin.

Basées sur l'expérience avec AMARYL® et d'autres sulfonylurées, les interactions suivantes doivent être mentionnées.

- Potentialisation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment dans les cas suivants :
  - Phénylbutazone, azapropazone et oxyphenbutazone
  - Insuline et antidiabétiques oraux
  - Metformine
  - Salicylés et acide para-amino salicylique
  - Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles
  - Chloramphénicol
  - Anticoagulants coumariniques
  - Fenfluramine
  - Fibrates

- Inhibiteurs de l’enzyme de conversion
- Fluoxétine
- Allopurinol
- Sympatholytiques
- Cyclo-, tro et iphosphamides
- Sulphinpyrazone
- Certains sulfamides à longue action
- Tétracyclines
- IMAO
- Antibiotiques de la famille des quinolones
- Probénécide
- Miconazole
- Pentoxifylline (forte dose par voie parentérale)
- Tritoqualine

◆ Diminution de l’effet hypoglycémiant des sulfonylurées, notamment par les médicaments suivants :

- Oestrogènes et progestatifs
- Salidiurétiques et diurétiques thiazidiques
- Thyréomimétiques, glucocorticoïdes
- Dérivés de la phénothiazine, chlorpromazine
- Adrénaline et sympathicomimétiques
- Acide nicotinique (forte posologie) et dérivés de l’acide nicotinique
- Laxatifs (usage à long terme)
- Phénytoïne, diazoxide
- Glucagon, barbituriques et rifampicine

- Acétazolamide

- Potentialisation ou diminution de l'effet hypoglycémiant :

  - Bêta-bloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ; de plus ces associations peuvent masquer les signes de contre-régulation adrénergique à l'hypoglycémie

  - Anti-H2

  - L'alcool en aigu ou de façon chronique peut potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glimépiride de façon imprévisible.

- Le glimépiride peut potentialiser ou atténuer les effets des anticoagulants coumariniques.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

AMARYL® est formellement contre-indiqué pendant la grossesse, d'autant plus que le diabète chez la femme enceinte relève le plus souvent de l'insulinothérapie pendant toute la durée de la grossesse. Les patientes qui envisagent une grossesse doivent en informer leur médecin.

Des études de toxicité montrent une embryotoxicité, une tératogénicité ainsi qu'une toxicité au cours du développement.

Tous ces effets toxiques sur la reproduction sont probablement dus aux effets pharmacologiques à très forte dose et ne sont pas spécifiques de la substance.

Allaitement :

Les sulfonylurées comme le glimépiride passent dans le lait maternel de telle sorte que l'allaitement est contre-indiqué.

4.7. Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Avant l'obtention d'un contrôle optimal, par exemple lors de changement d'un antidiabétique à un autre, ou si les comprimés n'ont pas été pris régulièrement, la vigilance et le temps de réaction peuvent être altérés à tel point que le patient ne peut conduire sans risque un véhicule ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Basés sur l'expérience avec AMARYL® et les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants doivent être mentionnés :

- Hypoglycémie :

  Dans de rares cas, des réactions hypoglycémiques ont été observées après administration d'AMARYL® . Ces réactions surviennent principalement de façon directe, peuvent être sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. Les circonstances d'apparition de telles réactions dépendent, comme pour tout traitement médicamenteux du diabète, de facteurs individuels tels que les habitudes alimentaires et la posologie (cf. Mises en garde spéciales et Précautions particulières d'emploi).

- Effets ophtalmologiques :

  Les modifications glycémiques peuvent entraîner, surtout en début de traitement, des troubles transitoires de la vision.

- Troubles digestifs :

  Des nausées, vomissements, diarrhée, sensation de pesanteur ou de plénitude gastrique, douleurs abdominales sont rarement observés et conduisent exceptionnellement à l'arrêt du traitement.

  Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours du traitement avec les sulfonylurées, ainsi qu'une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une cholestase avec ictère et d'une hépatite. Les symptômes disparaissent généralement après arrêt du traitement mais une hépatite sévère peut engendrer une insuffisance hépatique.

- Allergies :

  Des réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire ou éruptions cutanées) peuvent parfois survenir. Dans des cas isolés, de légères réactions peuvent évoluer vers des réactions graves, avec dyspnée, chute tensionnelle et parfois choc.

  Dans de rares cas, une hypersensibilité à la lumière peut apparaître.

  Une vascularite allergique est possible dans des cas isolés.

  Une allergie croisée avec les sulfonylurées, les sulfamides et dérivés est possible.

- Atteintes hématologiques :

  Les modifications sanguines sont rares sous traitement par AMARYL® : thrombocytopénie modérée à sévère, leucopénie, érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique et pancytopénie.

  Elles sont en général réversibles après arrêt du traitement.

- Autres effets indésirables :

  Des cas d'hyponatrémie peuvent survenir.

  Dans des études contrôlées contre placebo, les infections des voies respiratoires supérieures étaient plus fréquentes avec le glimépiride (14,2 %) qu'avec le placebo (7,8 %)

  Ceci n'était en aucun cas considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

  L'incidence des infections des voies respiratoires supérieures était similaire pour le glimépiride (4,6 %) et le glibenclamide (4,2 %).

4.9. Surdosage

Le surdosage conduit à l'hypoglycémie, qui peut durer de 12 à 72 h et réapparaître après rétablissement.

Les symptômes peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'ingestion. En général, une surveillance en hôpital est recommandée.

Nausées, vomissements et douleurs épigastriques peuvent apparaître. L'hypoglycémie peut généralement être accompagnée de symptômes neurologiques tels que agitation, tremblements, troubles visuels, problèmes de coordination, somnolence, coma et convulsions.

Le traitement initial consiste à empêcher le glimépiride d'être absorbé en provoquant des vomissements, puis en buvant de l'eau ou de la limonade avec du charbon actif (adsorbant) et du sulfate de sodium (laxatif).

Au cas où de grandes quantités seraient ingérées, un lavage gastrique est indiqué, le charbon actif et le sulfate de sodium étant utilisés ultérieurement.

En cas de (grave) surdosage, une hospitalisation dans une unité de soins intensifs est indiquée. Commencer dès que possible par une administration de glucose, si besoin tout d'abord par 50 ml d'une solution à 50 % en bolus suivie par

l'administration d'une solution à 10 % en perfusion sous un contrôle strict de la glycémie. Puis, traitement symptomatique.

En particulier au cours du traitement d'une hypoglycémie due à une ingestion accidentelle d'AMARYL® chez les nourrissons et les jeunes enfants, la dose de glucose donnée doit être soigneusement ajustée du fait de la possibilité de survenue d'une hyperglycémie dangereuse, et doit être contrôlée par une surveillance étroite de la glycémie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le glimépiride est un sulfamide hypoglycémiant dérivé de la sulfonylurée. Il peut être utilisé dans le diabète sucré non-insulino-dépendant. Il agit principalement en stimulant la libération d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques. La réponse de ces cellules au glucose, le stimulus physiologique, est augmentée.

De plus, le glimépiride, comme d'autres sulfonylurées, semble exercer des effets extrapancréatiques prononcés.

Effets sur la libération d'insuline :

Les sulfonylurées régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques dépendants de l'ATP au niveau de la membrane de la cellule bêta. La fermeture de ces canaux potassiques induit une dépolarisation de la membrane, entraînant une augmentation de l'entrée de calcium dans la cellule (par ouverture des canaux calciques).

L'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Le glimépiride se distingue des autres sulfonylurées d'une part, par la nature même de sa protéine de liaison, associée aux canaux potassiques dépendants de l'ATP et d'autre part, par la rapidité du phénomène d'association-dissociation à cette protéine.

Effets extra-pancréatiques :

Les effets extra-pancréatiques sont par exemple une amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et une diminution de la captation d'insuline par le foie.

La captation du glucose sanguin par les myocytes et les adipocytes est réalisée par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire. Ce phénomène est le facteur limitant de la vitesse d'utilisation du glucose.

Le glimépiride augmente très rapidement le nombre de transporteurs actifs dans les membranes des cellules musculaires et adipeuses, stimulant ainsi la captation du glucose.

Le glimépiride augmente l'activité de la phospholipase C spécifique du glycosyl-phosphatidylinositol ; cette augmentation est en rapport avec la lipogénèse et la glycogénèse induites par le médicament dans les cellules adipeuses et musculaires isolées. Le glimépiride inhibe la production hépatique de glucose en favorisant la concentration intracellulaire de fructose 2,6-diphosphate, qui à son tour inhibe la néoglucogénèse.

Action générale :

Chez l'homme sain, la dose minimale efficace par voie orale est de 0,6 mg. L'effet du glimépiride est dose-dépendant et reproductible. La réponse physiologique à l'effort - diminution de l'insulinosécrétion - persiste sous glimépiride.

L'effet du médicament est similaire, que son administration ait lieu au moment du repas ou 30 minutes avant. Chez le diabétique, une dose quotidienne unique permet un contrôle métabolique satisfaisant pendant toute la durée du nycthémère.

Le métabolite hydroxy du glimépiride exerce un faible effet hypoglycémiant qui ne contribue que pour une faible part à l'effet hypoglycémiant total.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du glimépiride est totale. La prise d'aliments ne modifie pas son absorption de façon significative, seule la vitesse d'absorption est légèrement ralentie. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte environ 2h 30 après la prise (en moyenne 0,3 mg/ml après administration répétée d'une dose de 4 mg).

La relation entre la dose administrée et le Cmax ou l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) est linéaire.

Le glimépiride a un volume de distribution très faible (environ 8,8 l) qui correspond pratiquement à celui de l'albumine ; le glimépiride a une forte fixation aux protéines plasmatiques (> 99%) et une faible clairance (48 ml/min).

La demi-vie d'élimination prise en considération pour le calcul des concentrations sériques lors des administrations répétées est de 5 à 8 heures. Cependant, avec de très fortes doses, la demi-vie observée est nettement plus longue.

Après administration de glimépiride radiomarqué, on retrouve 58% de la radioactivité dans les urines et 35% dans les fécès. Les urines ne contiennent aucune trace de produit inchangé. Deux métabolites formés probablement dans le foie ont été identifiés à la fois dans les urines et dans les fécès. Il s'agit d'un dérivé hydroxy et d'un dérivé carboxy du glimépiride. Après administration orale de glimépiride, les demi-vies terminales de ces métabolites sont comprises respectivement entre 3 et 6 et 5 et 6 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques du glimépiride ne sont pas modifiés par l'administration répétée (1 administration quotidienne).

Les variations intraindividuelles sont très faibles et il n'y a pas de risque d'accumulation.

Les paramètres pharmacocinétiques sont identiques dans les 2 sexes et ne sont pas modifiés par l'âge.

Chez les sujets dont la clairance de la créatinine est modérément diminuée, la clairance plasmatique du glimépiride augmente, probablement par suite d’une élimination plus rapide en raison d'une diminution de la fixation protéique.

L’élimination rénale des deux métabolites est diminuée. Il n’y a pas de risque d’accumulation chez ces patients.

La pharmacocinétique chez cinq patients non diabétiques ayant subit une opération des canaux biliaires s’est avérée identique à celle observée chez des sujets sains.

Chez l'animal, le glimépiride passe dans le lait maternel.

Le glimépiride franchit la barrière placentaire ; le passage de la barrière hémato-encéphalique est faible.

5.3 Données de tolérance précliniques

Les études de toxicité chronique et sub-chronique menées chez le rat, la souris et le chien ont montré une diminution de la glycémie ainsi qu’une dégranulation des cellules bêta du pancréas. Ces modifications ont été généralement réversibles et correspondent à l’effet pharmacodynamique du produit. Lors d’une étude de toxicité chronique chez le chien, une cataracte a été observée chez deux animaux recevant la plus forte dose (320 mg/kg). Des

essais in vitro sur le cristallin de bovins ont montré l'absence de potentiel cataractogène ou cocataractogène du glimépiride.

Le glimépiride est dénué d'effets mutagène ou génotoxique.

Le glimépiride peut entraîner une légère augmentation de l'incidence des adénocarcinomes utérins chez les rates recevant la plus forte dose (345 mg/kg).

Les facteurs de sécurité basés sur la comparaison de l'exposition systémique (ASC) chez la rate et chez l'homme sont suffisamment élevés (environ 20 fois) pour exclure un risque pour les patients recevant les doses thérapeutiques.

Chez la souris, on a observé une incidence accrue d'hyperplasie et d'adénomes des cellules des îlots de Langerhans, considérée comme résultant de la stimulation chronique de ces cellules.

L'administration de glimépiride chez le rat n'a pas modifié la fertilité, l'évolution de la gestation ou la mise bas. Des malformations au niveau des yeux et du squelette sont survenues chez la lapine et la rate et chez la Lapine seulement une augmentation des avortements et des morts intra-utérines a été constatée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipientss

AMARYL® 6mg

Glimépiride	6,000 mg
Lactose monohydraté	133,600 mg
Carboxyméthylamidon sodique	8,000 mg
Polyvidone 25000	1,000 mg
Cellulose microcristalline	20,000 mg
Stéarate de magnésium	1,000 mg
Laque d'aluminium et de jaune orangé S (E110)	0,400 mg

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur.

La durée de stabilité d'AMARYL® est de 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante (15-25°C), et laisser hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenance du récipient

30 et 120 comprimés d'AMARYL® (en blisters de 10 comprimés chacun).

Les comprimés sont oblongs et comportent une barrette de sécabilité des deux côtés. Les comprimés d'AMARYL® 6 mg mesurent 10 x 5 mm. AMARYL® 6 mg est orange.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Sans objet.

7.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

.....

8.NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9.DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE REVISION DU TEXTE